

(19) Japan Patent Office (JP)

(12) Japanese Unexamined Patent Application Publication (A)

(11) Japanese Unexamined Patent Application Publication No.:

60-188320

(43) Publication Date: September 25, 1985

(51) Int. Cl.⁴: Reference No.

A61K 31/545 6664-4C

31/70 6664-4C

Request for Examination: No

Number of Invention: 1 (8 pages in total)

(54) Title of the Invention: CEPHALOSPORIN COMPOSITION

(21) Application No.: 59-43002

(22) Filing Date: March 8, 1984

(72) Inventor: NISHIKIDO; JOJI

c/o ASAHI CHEMICAL INDUSTRIES CO., LTD.

2-1, Samejima, Fuji-shi, JAPAN

(72) Inventor: SUZUKI; NOBUYUKI

c/o ASAHI CHEMICAL INDUSTRIES CO., LTD.

6-410, Asahimachi, Nobeoka-shi, JAPAN

(71) Applicant(s): ASAHI CHEMICAL INDUSTRIES CO., LTD.

1-2-6, Doujimahama, Kita-ku, Osaka-shi, JAPAN

(74) Agent(s): Patent Attorney SHIMIZU; TAKESHI

SPECIFICATION

1. Title of the Invention

CEPHALOSPORIN COMPOSITION

2. Claims

(1) A cephalosporin composition for oral use, containing sucrose fatty acid esters.

(2) The composition according to claim 1, wherein the sucrose fatty acid esters have an HLB of 10 and higher.

(3) The composition according to claim 1, wherein the cephalosporin is a compound represented by the following formula (I):

[Formula (I)]

wherein R is a 5- to 6-membered heterocyclic group containing at least one heteroatom selected from S, N and O, or represents a heterocyclic group having a substituted amino group; R₁ represents a C₁-C₆ straight-chained alkyl, a C₃-C₆ branched alkyl group, a C₂-C₆ alkoxyalkyl group, a C₃-C₆ cycloalkyl group, a C₃-C₆ cycloalkenyl group, an aromatic group or a 3- to 6-membered heterocyclic group containing an aromatic group or one to four of N, S or O, or (wherein R_a and R_b, which may be identical or different, each represent a hydrogen atom or a C₁-C₄ alkyl group); R₂

represents -H, -Cl, -CH₃, -OCH₃, -CH₂OCH₃, -CH=CH₂, -CH₂OCOCH₃ or -CH₂SHet (wherein Het represents a 5- or 6-membered heterocyclic ring containing 1 to 4 heteroatoms selected from nitrogen, oxygen and sulfur, or a substituted heterocyclic ring); and R₃ represents hydrogen or a physiologically acceptable salt, or a protective group for carboxyl group.

3. Detailed Description of the Invention

The present invention relates to a cephalosporin composition for oral use, comprising sucrose fatty acid ester, and more particularly, to a cephalosporin composition for oral use, wherein the sucrose fatty acid esters have an HLB of 10 or higher, and the cephalosporin is represented by the following formula (I):

[Formula (I)]

wherein R is a 5- to 6-membered heterocyclic group containing at least one heteroatom selected from S, N and O, or represents a heterocyclic group having a substituted amino group; R₁ represents a C₁-C₆ straight-chained alkyl, a C₃-C₆ branched alkyl group, a C₂-C₆ alkoxyalkyl group, a C₃-C₆ cycloalkyl group, a C₃-C₆ cycloalkenyl group, an aromatic group or a 3- to 6-membered heterocyclic group containing one to four of N, S or O, or (wherein R_a and R_b,

which may be identical or different, each represent a hydrogen atom or a C₁-C₄ alkyl group); R₂ represents -H, -Cl, -CH₃, -OCH₃, -CH₂OCH₃, -CH=CH₂, -CH₂OCOCH₃ or -CH₂SHet (wherein Het represents a 5- or 6-membered heterocyclic ring containing 1 to 4 heteroatoms selected from nitrogen, oxygen and sulfur, or a substituted heterocyclic ring); and R₃ represents hydrogen or a physiologically acceptable salt, or a protective group for carboxyl group.

Cephalosporin family antibiotics are the most frequently used antibacterial substances among antibacterial substances, due to their excellent safety, antibacterial activities and spectrum and the like. However, those drugs having excellent antibacterial efficacy and spectrum and the like are mostly injectable preparations. Although cephalixin and the analogous compounds are marketed as oral preparations, their antibacterial activities are inferior compared to that of injectable preparations.

Therefore, the present invention is based on a discovery of a new composition whose oral absorbability is improved by mixing sucrose fatty acid ester with cephalosporin antibiotics having an excellent antibacterial activities and spectrum and the like. The new composition has improved the oral absorption of cephalosporins having strong activities and broad spectram, and the present invention has great significance in that aspect.

Examples of the existing cephalosporin compound that can be used in the present invention include cefazolin, cefapirin, cefaloridine, cefsulodin, cefalotin, cefamandole, cefatrizine, cefacetrile, cefotiam, ceforanide, ceftezole, cefoxitin, latamoxef, cefmetazole, cefotetan, cefpiramide, cephaloglycin, cephalixin, cefadroxil, cefroxadine, cefradine, cefaclor, and the like.

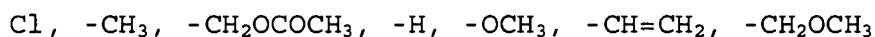
Among the above-mentioned compounds, those having an amino group or a carboxylic acid also include the derivatives which are bound to protective groups that are removable in vivo. For example, as the protective group for carboxylic acid, and the like may be mentioned. As the protective group for amino group, an enamine group, for example, and the like may be mentioned.

In the above general Formula (I), specifically, R is the following: ((B) represents any one of N, S and O; and (C) represents any of C, N and O). Among those, preferred is , and examples thereof include .

Next, R₁ represents a C₁-C₆ straight-chained alkyl, a C₃-C₆ branched alkyl group, a C₂-C₆ alkoxyalkyl group, a C₃-C₆ cycloalkyl group, a C₃-C₆ cycloalkenyl group, an aromatic group or a 5- to 6-membered heterocyclic group containing one to four of N, S or O, or (wherein R_a and R_b, which

may be identical or different, represents a hydrogen atom or a C₁-C₄ alkyl group).

Next, for R₂, those 3-position substituents that are commonly used may be mentioned, and examples thereof include



and the like, with preferred ones including

Furthermore, the amino group or the carboxyl group contained in R₂ may be bound to a protective group that can be decomposed chemically or in vivo. For example, the protective group for an amino group may be exemplified by a straight-chained or branched, saturated or unsaturated alkyl group having 1 to 20 carbon atoms, a straight-chained or branched, saturated or unsaturated acyl group having 1 to 20 carbon atoms, an enamine group, or the like. Next, examples of the protective group for a carboxyl group include an ester derivative of a straight-chained or branched, saturated or unsaturated alkyl group having 1 to 20 carbon atoms, and protective groups represented by the following formulas, which are removable in vivo. For example,

and the like may be

mentioned.

Next, R₃ may be exemplified by hydrogen or a physiologically acceptable salt, and for example, inorganic salts such as sodium salt, potassium salt, calcium salt and magnesium salt, or organic salts such as lysine and arginine

may be mentioned. Furthermore, as the protective group for carboxyl group, for example, and the like may be mentioned.

For the sucrose fatty acid esters used in the present invention, those having 8 to 25 carbon atoms in the fatty acid moiety are preferably used, and any of naturally occurring compounds or synthetically obtained compounds may be used, but it is preferable to use naturally occurring compounds. The fatty acid may include straight-chained or branched compounds, but it is preferable to use straight-chained compounds. Examples of the fatty acid that can be preferably used include caproic acid, capric acid, myristic acid, stearic acid, palmitic acid, lauric acid, oleic acid and the like. Sucrose has 3 primary alcohols, and there exist esters in which one fatty acid is bound (monoester type), two fatty acids are bound (diester type) and three fatty acids are bound (triester type). However, mixtures of monoesters, diesters and triesters may be used, and mixed esters of 2 to 3 species of the fatty acids described above may also be used. According to the present invention, as the proportion of the monoester type is increased, the oral absorption promoting property also increases, and a fatty acid ester having an HLB (Hydrophilic Lipophilic Balance) of 10 or higher is used, remarkable effects are recognized for the cephalosporin derivatives of the present invention.

A patent which is relevant to the technology of the present invention is PCT WO 83/02230, and the patent describes that when a preparation prepared by adding sucrose fatty acid esters and polyethylene glycol to amoxicillin, an oral penicillin, is administered by oral route, an effect of promoting small intestinal absorption can be seen.

According to the Comparative Example of the present invention, when a preparation prepared by adding only a sucrose fatty acid ester to amoxicillin is orally administered, as the HLB value is increased (HLB 7 to 19), an absorption inhibitory effect is reconsidered. Thus, even if the HLB value is decreased, a significant promoting effect cannot be seen. However, in the case of cephalosporin derivatives, although there are differences among compounds, as the HLB value is increased, an absorption promoting effect is manifested, and such tendency is strong particularly with the compound represented by Formula (I).

wherein R, R₁, R₂ and R₃ have the same meaning as defined above.

The sucrose fatty acid esters can be used at a weight ratio ranging from 0.01 to 50, preferably from 0.1 to 5, with respect to the cephalosporin antibiotics.

The composition of the present invention can be

prepared by dissolving or suspending a cephalosporin antibiotics and a sucrose fatty acid ester in water or phosphate buffer solution, and administered. However, in addition to that, it is also possible to prepare granules by mixing a sucrose fatty acid with a cephalosporin antibiotics in a powdered state, and granulating the mixture by a wet granulation method or dry granulation method; or to prepare capsules by filling the mixture in the powder form directly into capsules; or to prepare tablets by adding suitable excipients, and then tableting the mixture. Furthermore, the composition can also be administered in the form of a suspension of CMC (carboxymethylcellulose). Thus, with any dosage form being used, the absorption promoting effect can be obtained.

In addition to the sucrose fatty acid esters, various additives may be added for the composition for oral administration, but a composition comprising cephalosporins and sucrose fatty acid esters only is found to be sufficiently effective.

To check the extent of oral absorption, the rate of urinary recovery was measured.

The animal species used were Wistar rats, beagle dogs and cynomolgus monkeys, and for the measurement the urinary recovery rate, urine was collected in around 24 hours after oral administration, and the amount of drug in the urine was

measured by a bioassay method and high performance liquid chromatography. For the bioassay method, B. Subtilis ATCC 6633 or E. coli NIHJ JC-2 was used as the test bacteria for measurements. Concerning the high performance liquid chromatography, Microbondapak C18 was used as the column for analysis. The sucrose fatty acid ester used in the present invention was a product of Ryoto co., Ltd or Daiichi Kogyo Seiyaku Co., Ltd.

EXAMPLE 1

20 mg/kg of 7 β -[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-(methoxyimino)acetamido]-3-[4-amino-5-carboxy-N-methylimidazol-2-ylthiomethyl]-3-cephem-4-carboxylic acid (hereinafter, referred to as Compound (A)), and a sucrose fatty acid ester (HLB 16) (palmitic acid 95%, stearic acid 5%, monoester 80%, di- and triester 20%) in an amount equivalent to 10 mg/kg were mixed into phosphate buffer solution, and the mixture was orally administered to a beagle dog (10 kg, male).

As a control, a phosphate buffer solution of the Compound (A), without any added sucrose fatty acid ester, was orally administered to a beagle dog.

Rate of urinary excretion (%)

Compound (A)	20 mg/kg	
Sucrose fatty acid ester	10 mg/kg	36%
Compound (A)	20 mg/kg	19%

EXAMPLE 2

40 mg/kg of 7 β -[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-(methoxyimino)acetamido]-3-[5-(2-amino-2-carboxy)ethyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl-thiomethyl]-3-cephem-4-carboxylic acid (hereinafter, referred to as Compound (B)), and a sucrose fatty acid ester (HLB 15) (palmitic acid 70%, stearic acid 30%, monoester 70%, di- and triester 30%) in an amount equivalent to 20 mg/kg were mixed into phosphate buffer solution, and the mixture was orally administered to beagle dogs (10 kg, male). Furthermore, the same experimental procedures were performed, and solutions of Compound (B) in phosphate buffer solution, with the sucrose fatty acid ester other than the above-mentioned composition, and without any added sucrose fatty acid ester, were orally administered to beagle dogs.

Rate of urinary recovery (%)

(i) Compound (B)	40 mg/kg
------------------	----------

Sucrose fatty acid ester (HLB 15)	20 mg/kg
-----------------------------------	----------

(Palmitic acid 70%, stearic acid 30%)

(Monoester 70%, di- and triester 30%)

Urinary recovery (%)	34%
----------------------	-----

(ii) Compound (B)	40 mg/kg
-------------------	----------

Sucrose fatty acid ester (HLB 19)	20 mg/kg
-----------------------------------	----------

(Stearic acid 70%, palmitic acid 30%)

(Monoester 95%, di- and triester 5%)

Urinary recovery (%)	41%
(iii) Compound (B)	40 mg/kg
Sucrose fatty acid ester (HLB 11)	20 mg/kg
(Stearic acid 70%, palmitic acid 30%)	
(Monoester 50%, di- and triester 50%)	
Urinary recovery (%)	29%
(iv) Compound (B)	40 mg/kg
Sucrose fatty acid ester (HLB 5)	20 mg/kg
(Stearic acid 70%, palmitic acid 30%)	
(Monoester 35%, di- and triester 65%)	
Urinary recovery (%)	12%
(v) Compound (B)	40 mg/kg
Urinary recovery (%)	11%

EXAMPLE 3

20 mg/kg of 7 β -[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-(methoxyimino)acetamido]-3-[(2-amino-2-carboxy)ethylimidazol-2-ylthiomethyl]-3-cephem-4-carboxylic acid (hereinafter, referred to as Compound (C)), and a sucrose fatty acid ester (HLB 19) (palmitic acid 30%, stearic acid 70%, monoester 95%, di- and triester 5%) in an amount equivalent to 15 mg/kg were mixed into a 5% aqueous solution of carboxymethylcellulose, and the mixture was orally administered to beagle dogs (about 10 kg, male).

Furthermore, the same experimental procedures were performed, and mixture with other sucrose fatty acid esters

other than the above-mentioned composition, and without any added sucrose fatty acid ester, were orally administered to beagle dogs.

Rate of urinary recovery (%)

(i) Compound (C)	20 mg/kg
Sucrose fatty acid ester (HLB 19)	15 mg/kg
(Stearic acid 70%, palmitic acid 30%)	
(Monoester 95%, di- and triester 5%)	
Urinary recovery (%)	42%
(ii) Compound (C)	20 mg/kg
Sucrose fatty acid ester (HLB 11)	15 mg/kg
(Stearic acid 70%, palmitic acid 30%)	
(Monoester 50%, di-and triester 50%)	
Urinary recovery (%)	32%
(iii) Compound (C)	20 mg/kg
Sucrose fatty acid ester (HLB 9)	15 mg/kg
(Stearic acid 70%, palmitic acid 30%)	
(Monoester 45%, di- and triester 55%)	
Urinary recovery (%)	19%
(iv) Compound (C)	20 mg/kg
Urinary recovery (%)	16%

EXAMPLE 4

20 mg/kg of ceftriaxone, and a sucrose fatty acid ester (HLB 16) (the bound fatty acids were about 95% of stearic acid and about 5% of palmitic acid, and the ester

composition had a composition ratio of monoester 67% and di- and triester 33%) in an amount equivalent to 5 mg/kg of rats were suspended or dissolved in aqueous phosphate buffer solution (pH 7), and the resulting product was orally administered to Wistar rats (7 weeks old, male). As a control, an aqueous phosphate buffer solution containing the same amount of ceftriaxone, without any added sucrose fatty acid ester, was similarly administered to rats.

Rate of urinary recovery of ceftriaxone (%)

(i) Ceftriaxone	20 mg/kg	
Sucrose fatty acid ester	5 mg/kg	16%
(ii) Ceftriaxone	20 mg/kg	0.6%

EXAMPLE 5

20 mg/kg of a sodium salt of cefotaxime, and a sucrose fatty acid ester (HLB 11) (the bound fatty acids were about 70% of stearic acid and about 30% of palmitic acid, and the ester composition had a composition ratio of monoester 70% and di- and triester 30%) in an amount equivalent to 10 mg/kg were mixed with water, and the mixture was orally administered to a cynomolgus monkeys (4 kg, male). As a control, an aqueous solution containing the same amount of cefotaxime sodium, without adding the sucrose fatty acid ester, was orally administered to cynomologus monkeys.

Furthermore, the same experimental procedures were performed, and solutions with sucrose fatty acid esters

other than the above-mentioned composition, and without any added sucrose fatty acid ester, were similarly administered to cynomolgus monkeys.

Rate of urinary recovery (%)

(i) Cefotaxime sodium salt	20 mg/kg
Sucrose fatty acid ester (HLB 11)	10 mg/kg
(Stearic acid 50%, palmitic acid 50%)	
(Monoester 70%, di- and triester 30%)	

Urinary recovery (%) 8%

(ii) Cefotaxime sodium salt	20 mg/kg
Sucrose fatty acid ester (HLB 15)	10 mg/kg
(Stearic acid 30%, palmitic acid 70%)	
(Monoester 50%, di-and triester 50%)	

Urinary recovery (%) 13%

(iii) Cefotaxime sodium salt	20 mg/kg
Sucrose fatty acid ester (HLB 2~3)	10 mg/kg
(Stearic acid 70%, palmitic acid 30%)	
(Monoester 25%, di- and triester 75%)	

Urinary recovery (%) 0.6%

(iv) Cefotaxime sodium salt	20 mg/kg
-----------------------------	----------

Urinary recovery (%) 0.3%

EXAMPLE 6

40 mg/kg of ceftizoxime sodium salt, and a sucrose fatty acid ester (HLB 11) (the bound fatty acids were about 70% of stearic acid and about 30% of palmitic acid, and the

ester composition had a composition ratio of monoester 50% and di- and triester 50%) in an amount equivalent to 20 mg/kg were suspended in water, and the resulting suspension was orally administered to Wistar rats (7 weeks old, male). As a control, the same amount of ceftizoxime, without any added sucrose fatty acid ester, was orally administered to rats.

Rate of urinary recovery (%)

(i) Ceftizoxime sodium 40 mg/kg

Sucrose fatty acid ester (HLB 11) 20 mg/kg

(Stearic acid 70%, palmitic acid 30%)

(Monoester 50%, di- and triester 50%)

Urinary recovery (%) 10%

(ii) Ceftizoxime sodium 40 mg/kg

Sucrose fatty acid ester (HLB 5) 20 mg/kg

(Stearic acid 70%, palmitic acid 30%)

(Monoester 35%, di-and triester 65%)

Urinary recovery (%) 0.7%

(iii) Ceftizoxime sodium 40 mg/kg

Urinary recovery (%) 0.3%

EXAMPLE 7

40 mg/kg of cefamandole, and a sucrose fatty acid ester (HLB 15) (the bound fatty acid was about 70% of oleic acid, and the ester composition had a composition ratio of about 70% of monoester and about 30% of di- and triester) in an

amount equivalent to 100 mg/kg were dissolved or suspended in phosphate buffer (pH7), and the mixture was orally administered to Wistar rats (7 weeks old, male). As a control, the same amount of cefamandole, without any added sucrose fatty acid ester, was orally administered to a rat.

Rate of urinary recovery of cefamandole (%)

Cefamandole	40 mg/kg	
Sucrose fatty acid ester	100 mg/kg	20%
Cefamandole	40 mg/kg	3%

EXAMPLE 8

40 mg/kg of 7-[D-(-)mandelamido]-3-{[(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thio]methyl}-3-cephem-4-carboxylic acid (hereinafter, referred to as Compound (D)), and a sucrose fatty acid ester (HLB 19) (the bound fatty acids were about 30% of stearic acid and about 70% of palmitic acid, and the ester composition had a composition ratio of monoester 95% and di- and triester 5%) in an amount equivalent to 10 mg/kg were suspended in a 5% aqueous solution of carboxymethylcellulose, and the suspension was orally administered to Wistar rats (7 weeks old, male).

As a control, the same amount of cephalosporin (Compound (D)) mentioned above, without any added sucrose fatty acid ester, was orally administered to a rat.

Rate of urinary excretion (%)

Compound (D)	40 mg/kg
--------------	----------

Sucrose fatty acid ester	10 mg/kg	19%
Compound (D)	40 mg/kg	3%

Furthermore, in the exactly same manner, a 5% aqueous solution of carboxymethylcellulose containing an amount equivalent to 40 mg/kg (in terms of Compound (D)) of a pivaloyloxymethyl ester of the 4-position carbon of 7-[D-(-)mandelamido]-3-{[(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thio]methyl}-3-cephem-4-carboxylic acid (Compound (D)), and 5% carboxymethyl cellulose solution without a sucrose fatty acid ester were orally administered.

Rate of urinary recovery (%)

Pivaloyloxymethyl ester of Compound (D)	40 mg/kg	
Sucrose fatty acid ester	10 mg/kg	33%
Pivaloyloxymethyl ester of Compound (D)	40 mg/kg	10%

EXAMPLE 9

2 parts by weight of 7 β -[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-(methoxyimino)acetamido]-3-[5-(2-amino-2-carboxy)ethyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl-thiomethyl]-3-cephem-4-carboxylic acid (Compound (B)), 0.4 parts by weight of a sucrose fatty acid ester (HLB 19) (the bound fatty acids were about 70% of stearic acid and about 30% of palmitic acid, and the ester composition had a composition ratio of monoester 95% and di- and triester 5%), and 0.2, 0.2 and 0.1 parts by weight of lactose, corn starch and starch, respectively were

introduced, and using HP-55S (Shin-Etsu Chemicals) as a binder, granules were produced by a wet granulation method. The granules thus obtained were orally administered to a cynomolgus monkeys (3 kg, male) at a dose of 10 mg/kg.

Subsequently, the exactly same method was performed with amoxicillin, cefazolin, ceftizoxime, cefmenoxime, cefamandole and ceftriaxone.

As the respective controls, granules not containing the sucrose fatty acid ester were orally administered to cynomolgus monkeys.

Urinary recovery of respective drugs (%)

Sucrose fatty acid ester added

Sucrose fatty acid ester not added

Amoxicillin (Comparative Example)

Cefazolin

Ceftizoxime

Cefmenoxime

Cefamandole

Ceftriaxone

Compound (B)

EXAMPLE 10

40 mg/kg of cefazolin sodium salt, and a sucrose fatty acid ester (HLB 15) (the bound fatty acids were about 30% of stearic acid and about 70% of palmitic acid, and the ester composition had a composition ratio of monoester about 70%

and di- and triester 30%) in an amount equivalent to 15 mg/kg were mixed with water, and the mixture was orally administered to Wistar rats (7 weeks old, male). As a control, the same amount of cefazolin sodium salt, without any addition of sucrose fatty acid ester, was orally administered to rats.

Rate of urinary recovery of cefazoline (%)

Cefazolin sodium	40 mg/kg	
Sucrose fatty acid ester	15 mg/kg	9%
Cefazolin sodium	40 mg/kg	6%

EXAMPLE 11

40 mg/kg of cefoxitin, and a sucrose fatty acid ester (HLB 11) (the bound fatty acids were about 70% of stearic acid and about 30% of palmitic acid, and the ester composition had a composition ratio of about 50% of monoester and about 50% of di- and triester) in an amount equivalent to 20 mg/kg were dissolved or suspended in phosphate buffer solution (pH 7), and the resulting product was orally administered to Wistar rats (7 weeks old, male). As a control, the same amount of cefoxitin, without any addition of sucrose fatty acid ester, was orally administered to a rat.

The rate of urinary excretion was measured in the same manner as in Example 1.

Rate of urinary recovery of cefoxitin (%)

Cefoxitin	40 mg/kg	
Sucrose fatty acid ester	20 mg/kg	10%
Cefoxitin	40 mg/kg	1%

EXAMPLE 12

40 mg/kg of cefotiam sodium salt, and a sucrose fatty acid ester (HLB 15) (the bound fatty acids were about 50% of stearic acid and about 50% of palmitic acid, and the ester composition had a composition ratio of monoester 70% and di- and triester 30%) in an amount equivalent to 20 mg/kg were filled in capsules, and the capsules were orally administered to beagle dogs (about 10 kg). As a control, the same amount of cefotiam sodium salt, without any addition of sucrose fatty acid ester, was filled in capsules, and the capsules were orally administered to a Wistar rat.

The measurement method for urinary recovery was performed in the same manner as in Example 1.

Rate of urinary recovery of cefotiam (%)

Cefotiam	40 mg/kg	
Sucrose fatty acid ester	20 mg/kg	11%
Cefotiam	40 mg/kg	0.6%

Furthermore, the similar experiment was carried out with the sucrose fatty acid ester other than the above-mentioned composition.

Rate of urinary recovery (%)

Cefotiam sodium	40 mg/kg
-----------------	----------

Sucrose fatty acid ester (HLB 19)	20 mg/kg
(Stearic acid 70%, palmitic acid 30%)	15%
(Monoester 95%, di- and triester 5%)	

EXAMPLE 13

30 mg/kg of a compound resulting from acetoxymethyl esterification of the carboxyl group at the 4-position of cefmenoxime, and a sucrose fatty acid ester (HLB 15) (the bound fatty acids were about 30% of stearic acid and about 70% of palmitic acid, and the ester composition had a composition ratio of monoester 70% and di- and triester 30%) in an amount equivalent to 50 mg/kg were suspended in a 5% aqueous solution of carboxymethylcellulose, and the suspension was orally administered to a beagle dog (about 10 kg, male). As a control, the same amount of a compound resulting from acetoxymethyl esterification of the carboxyl group at the 4-position of cefmenoxime in the form of an aqueous solution of carboxymethylcellulose, without any added sucrose fatty acid ester, was administered.

Rate of urinary recovery of cefmenoxime (%)

Compound resulting from acetoxymethyl esterification of carboxyl group at 4-position of cefmenoxime	30 mg/kg
---	----------

Sucrose fatty acid ester	50 mg/kg
--------------------------	----------

26%

Compound resulting from acetoxymethyl esterification of carboxyl group at 4-position of cefmenoxime	30 mg/kg
---	----------

9%

COMPARATIVE EXAMPLE

20 mg/kg of amoxicillin, and a sucrose fatty acid ester in an amount equivalent to 5 mg/kg were dissolved or suspended in phosphate buffer solution (pH 7), and the resulting product was orally administered to a Wistar rat. The sucrose fatty acid esters used had HLB values of 19, 15, 11, 7, 5 and 2, respectively.

HLB of sucrose fatty acid ester

Rate of urinary reooverly (%)

Not added

As can be seen from the Examples above, among the respective values of HLB from 2 to 19, the absorption rate was decreased at HLB values of 15 and 19, while poor results were obtained with no addition.

(Remarks) Composition ratio of sucrose fatty acid ester at respective HLB values

HLB 19: Stearic acid 70%, palmitic acid 30%

Monoester 95%, Di- and triester 5%

HLB 15: Stearic acid 30%, palmitic acid 70%

Monoester 70%, Di- and triester 30%

HLB 11: Stearic acid 70%, palmitic acid 30%

Monoester 50%, Di- and triester 50%

HLB 7: Stearic acid 70%, palmitic acid 30%

Monoester 40%, Di- and triester 60%

HLB 5: Stearic acid 70%, palmitic acid 30%

Monoester 35%, Di- and triester 65%

HLB 2: Stearic acid 70%, palmitic acid 30%

Monoester 25%, Di- and triester 75%

Patent Attorney Shimizu Takeshi

⑫ 公開特許公報(A)

昭60-188320

⑤ Int. Cl.⁴

識別記号

庁内整理番号

⑬ 公開 昭和60年(1985)9月25日

A 61 K 31/545
31/706664-4C
6664-4C

審査請求 未請求 発明の数 1 (全8頁)

⑭ 発明の名称 セファロスポリン組成物

⑯ 特 願 昭59-43002

⑰ 出 願 昭59(1984)3月8日

⑱ 発 明 者 錦 戸 條 二 富士市蛟島2番地の1 旭化成工業株式会社内
 ⑱ 発 明 者 鈴 木 伸 幸 延岡市旭町6丁目4100番地 旭化成工業株式会社内
 ⑲ 出 願 人 旭化成工業株式会社 大阪市北区堂島浜1丁目2番6号
 ⑳ 代 理 人 弁理士 清水 猛

明 細 書

1 発明の名称

セファロスポリン組成物

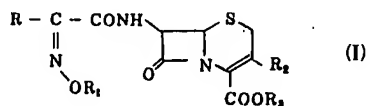
2 特許請求の範囲

(1) シヨ糖脂肪酸エステルを含有してなる経口用セファロスポリン組成物。

(2) シヨ糖脂肪酸エステルがHLB10以上のものである特許請求の範囲第1項記載の組成物。

(3) セファロスポリンが下記式(I)によつて示されるものである特許請求の範囲第1項記載の組成物。

式(I)



[R は S、N および O から選ばれる少なくとも1個のヘテロ原子を含有する5ないし6員の複素環基であるか、または複素環基に保護されてもよいアミノ基を置換基として有する複素環基を表わし、R₁ は C₁ ~ C₈ の直鎖アルキル、C₂ ~ C₈ の分岐アル

キル基、C₂ ~ C₈ のアルコキシアルキル基、C₂ ~ C₈ のシクロアルキル基、C₂ ~ C₈ のシクロアルケニル基、芳香族基あるいは1 ~ 4個のN、S、O

を含む3 ~ 6員の複素環基および

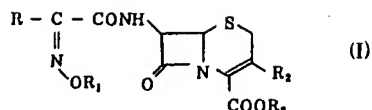
$$\begin{array}{c}
 \text{R}_a \\
 | \\
 -\text{CH}-\text{COOH} \\
 | \\
 \text{R}_b
 \end{array}$$

(R_a , R_b は同じか、もしくは異なつた水素原子あるいは C₁ ~ C₄ のアルキル基を表わす)、R₂ は -H、-Cl、-CH₃、-OCH₃、-CH₂OCH₃、-CH=CH₂、-CH₂OCOCH₃ または -CH₂SHet (Het は窒素、酸素、硫黄の中から選ばれる1 ~ 4個の異項原子を含む5または6員の複素環および置換された複素環を表わす)、R₃ は水素もしくは生理学的に許容される塩あるいはカルボキシ基の保護基を表わす。]

3 発明の詳細な説明

本発明は、シヨ糖脂肪酸エステルを含有してなる経口用セファロスポリン組成物に関し、さらに詳しくは、シヨ糖脂肪酸エステルのHLBが10以上のものであり、さらにはセファロスポリンが下記式(I)で示される経口用セファロスポリン組成物に関する。

式(I)



[R は S、N および O から選ばれる少なくとも 1 個のヘテロ原子を含有する 5 ないし 6 員の複素環基であるか、または複素環基に保護されてもよいアミノ基を置換基として有する複素環基を表わし、R₁ は C₁ ~ C₆ の直鎖アルキル、C₁ ~ C₆ の分岐アルキル基、C₁ ~ C₆ のアルコキシアルキル基、C₁ ~ C₆ のシクロアルキル基、C₁ ~ C₆ のシクロアルケニル基、芳香族基あるいは 1 ~ 4 個の N、S、O を含む 3 ~ 6 員の複素環基および

$$\begin{array}{c} R_a \\ | \\ -CH-COOH \\ | \\ R_b \end{array}$$

(R_a , R_b は同じか、もしくは異なつた水素原子あるいは C₁ ~ C₄ のアルキル基を表わす)、R₂ は -H、-Cl、-CH₃、-OCH₃、-CH₂OCH₃、-CH=CH₂、-CH₂OCOCH₃、または -CH₂SHet (Het は窒素、酸素、硫黄の中から選ばれる 1 ~ 4 個の異項原子を含む 5 または 6 員の複素環および置換された複素環を表わす)、R₃ は水素もしくは生理学的に許容される塩あるいは

- 3 -

ル、セフオチアム、セフオラニド、セフテゾール、セフォキシチン、ラタモキセフ、セフメタゾール、セフオテタン、セフピラミド、セフアログリジン、セフアレキシン、セフアドロキシル、セフロキサジン、セフラジン、セフアクロール等が挙げられる。

上記化合物の中でアミノ基あるいはカルボン酸を有するものは、生体内で除去できる保護基が結合した誘導体も含まれる。例えば、カルボン酸の保護基としては、-CH₂OCH₃、-CH₂OCOCH₃、-CH₂OCO-C(CH₃)₃、-CH(CH₃)OCOOC₂H₅、-CH(CH₃)OCOOCCH₃、、、等が挙げられる。アミノ基の保護基としては、エナミン基、例えば、 $\begin{array}{c} -C=CH-C=O \\ | \quad | \\ CH_3 \quad OCH_2CH_3 \end{array}$ 、 $\begin{array}{c} -C=C-C=O \\ | \quad | \\ CH_3 \quad CH_2OCH_3 \end{array}$ 、 $\begin{array}{c} -C=CH-C=O \\ | \quad | \\ CH_3 \quad OCH_3 \end{array}$ 、 $\begin{array}{c} -C=CH-C=O \\ | \quad | \\ CH_2CH_3 \quad OCH_2CH_3 \end{array}$ 等が挙げられる。

前記一般式(I)において、具体的には、R として、

- 5 -

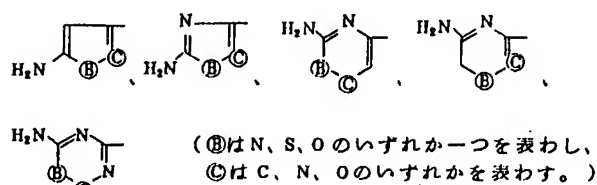
はカルボキシ基の保護基を表わす。]

セファロsporin系抗生物質は、抗生物質の中でも、安全性、抗菌力、抗菌スペクトラム等に優れ、最も使用頻度の高い抗生物質である。しかしながら、抗菌力、抗菌スペクトラム等に優れた薬剤は、ほとんどが注射剤であり、経口剤では、セファレキシンおよびその類似化合物が市販されているが、注射剤に比較し、抗菌力が劣っている。

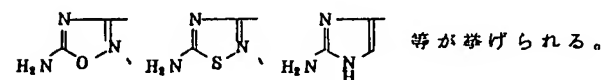
したがって、本発明は、抗菌力、抗菌スペクトラム等に優れたセファロsporin系抗生物質に、シヨ糖脂肪酸エステルを配合することにより、経口吸収性が改善される新しい組成剤を見出したものである。この新しい組成剤は、強い抗菌力と広範囲抗菌スペクトラムを有するセファロsporin抗生物質の経口吸収を改善したものであり、本発明の意義は大きい。

本発明に用いられる既存のセファロsporin化合物としては、セファゾリン、セファピリン、セファロリジン、セフスロジン、セファロチン、セファマンドール、セファトリジン、セファセトリ

- 4 -



である。これらのうち好ましくは であり、その 1 例を示すと、、、



次に、R₁ は C₁ ~ C₆ の直鎖アルキル、C₂ ~ C₆ の分岐アルキル基、C₁ ~ C₆ のアルコキシアルキル基、C₁ ~ C₆ のシクロアルキル基、C₁ ~ C₆ のシクロアルケニル基、芳香族基あるいは 1 ~ 4 個の N、S、O を含む 3 ~ 6 員の複素環基および

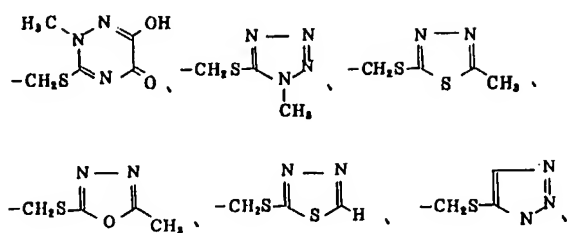
$$\begin{array}{c} R_a \\ | \\ -CH-COOH \\ | \\ R_b \end{array}$$

(R_a , R_b は同じか、もしくは異なつた水素原子あるいは C₁ ~ C₄ のアルキル基) を表わす。

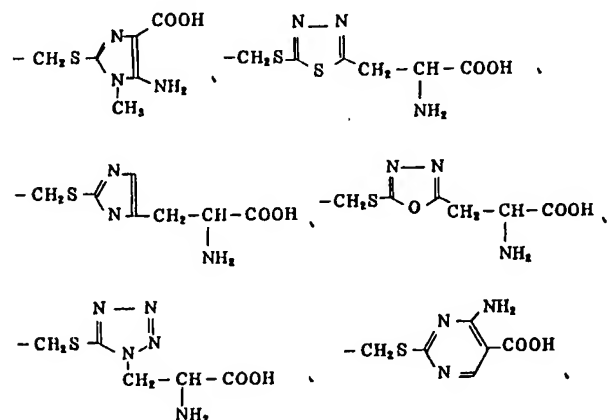
次に、R₂ としては、通常用いられる 3 位置換基

- 6 -

等が挙げられるが、例えば、

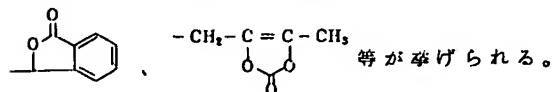


C_2H_5 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$ 、 $-\text{H}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 等であるが、さらに好ましくは

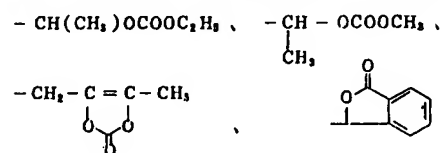


- 7 -

$-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCO}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OCOOC}_2\text{H}_5$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OCOOCCH}_3$ 、



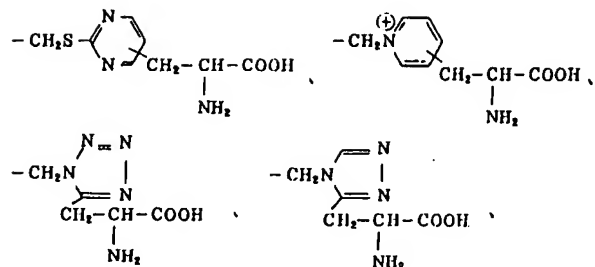
次に、 R_2 は水素もしくは生理学的に許容される塩として、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩の無機塩、あるいはリジン、アルギニン等の有機塩等が挙げられる。さらには、カルボキシル基の保護基として、例えば、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCO}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、



等が挙げられる。

本発明に使用されるシヨ糖脂肪酸エステルは、脂肪酸の炭素数が8個から25個のものが好ましく用いられ、天然に得られるもの、合成によつて得られるものでもよいが、好適には天然に得られ

- 9 -



さらに R_2 の中に含まれるアミノ基、カルボキシル基は、化学的に、もしくは生体内で分解しうる保護基が結合していてもよい。例えば、アミノ基の保護基としては、炭素数1~20個を有する直鎖、もしくは分岐の飽和、不飽和のアルキル基、さらには炭素数1~20個を有する直鎖もしくは分岐の飽和、不飽和のアシル基、さらにはエナミン基等が挙げられる。次にカルボキシル基の保護基としては、炭素数1~20個を有する直鎖、もしくは分岐の飽和、不飽和のアルキル基のエステル誘導体であり、さらには下記式等で示される生体内で除去できる保護基が含まれる。例えば、

- 8 -

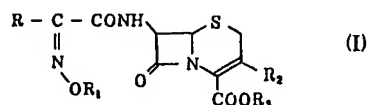
るものが使用される。該脂肪酸としては、直鎖状、分岐状のものがあるが、好ましくは直鎖状のものが使用される。好ましく用いられる脂肪酸としては、カプロン酸、カプリン酸、ミリスチン酸、ステアリン酸、パルミチン酸、ラウリン酸、オレイン酸等である。シヨ糖には1級アルコールが3個存在し、脂肪酸が1個(モノエステル型)、2個(ジエステル型)、3個(トリエステル型)結合したものが存在するが、モノエステル、ジエステル、トリエステルの混合物であつてもよく、また、上記脂肪酸の2~3種の混合エステルでもよい。本発明においては、モノエステル型の比率の高いほど経口吸収促進性が高く、HLB (Hydrophilic Lipophilic Balance) が10以上のものが、本発明セファロスリン誘導体において顕著な効果が認められる。

本発明技術に関連する特許として、PCT WO 83/02230があり、その中で、経口用ベニジリンであるアモキシシリンにシヨ糖脂肪酸エステルとポリエチレングリコールを加えた製剤を経口投

- 10 -

与すると、小腸吸収促進効果が認められることが記載されている。

本発明の比較例によると、アモキシシリンにシヨ糖脂肪酸エステル単独を添加したものを経口投与すると、HLBが高くなるにつれて（HLB 7～19）、吸収阻害効果が現われており、HLBが低くなつても顕著な促進効果は認められない。ところが、セフアロスポリン誘導体では化合物に程度の差はあれ、HLBが高くなるほど吸収促進効果が現われ、特に式(I)で示される化合物について、その傾向が強い。



(R, R₁, R₂, R₃は前述の意味を表わす。)

シヨ糖脂肪酸エステルはセフアロスポリン系抗生物質に対して、重量比で0.01～50の範囲で用いることができ、好ましくは0.1から5である。

本発明組成物は、セフアロスポリン系抗生物質とシヨ糖脂肪酸エステルを水あるいはリン酸バッ

- 1 1 -

トグラフィーにより定量を行なつた。バイオアッセイ法においては、試験菌はB. Subtilis ATCC 6633もしくはE. Coli NIHJ JC-2を用いて測定を行ない、高速液体クロマトグラフィーにおいては、マイクロボンドパックC₁₈を分析用カラムとして用いた。本発明で使用されるシヨ糖脂肪酸エステルは、斐糖社および第一工業製薬社製のものを用いた。

実施例 1

7β-[(Z)-2-(2-アミノ-4-チアゾリル)-2-(メトキシイミノ)アセトアミド]-3-[4-アミノ-5-カルボキシ-N-メチルイミダゾール-2-イルチオメチル]-3-セフエム-4-カルボン酸(以下、化合物④という)20mg/kg、シヨ糖脂肪酸エステル(HLB 16)10mg/kgに相当する量(パルミチン酸95%、ステアリン酸5%、モノエステル80%、ジ・トリエステル20%)をリン酸バッファ溶液に混合したものを、ビーグル犬(10kg, ♂)に経口投与を行なつた。

対照として、化合物④のリン酸バッファ溶液

フアー溶液に溶解あるいは懸濁し、投与することができるが、その他に、セフアロスポリン系抗生物質に対してシヨ糖脂肪酸エステルを粉末状で混合し、湿式製粒法または乾式製粒法で顆粒を製造するか、粉末のままカプセルに充填しカプセル剤とするか、または適当な賦形剤を添加後打錠し、錠剤とすることもできる。さらには、CMC(カルボキシメチルセルロース)の懸濁液としても投与することができる等、いかなる投与形態においても優れた吸収促進効果が認められる。

シヨ糖脂肪酸エステル他に種々の添加物を加えて経口投与してもかまわないが、セフアロスポリンとシヨ糖脂肪酸エステルの単独の組成において効果は充分認められる。

経口吸収の程度をみるものとして、尿中排泄率の測定を行なつた。

動物種は、ウイスター系ラット、ビーグル犬、カニクイザルで行ない、尿中排泄率の測定は、経口投与後24時間にわたり尿採取し、尿中の薬物の量は、バイオアッセイ法および高速液体クロマ

- 1 2 -

にシヨ糖脂肪酸エステルを添加せずに、ビーグル犬に経口投与を行なつた。

尿中排泄率(%)

化合物④	20mg/kg	36%
シヨ糖脂肪酸エステル	10mg/kg	
化合物④	20mg/kg	19%

実施例 2

7β-[(Z)-2-(2-アミノ-4-チアゾリル)-2-(メトキシイミノ)アセトアミド]-3-[5-(2-アミノ-2-カルボキシ)エチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イルチオメチル]-3-セフエム-4-カルボン酸(以下、化合物⑤という)40mg/kg、シヨ糖脂肪酸エステル(HLB 15)20mg/kgに相当する量(パルミチン酸約70%、ステアリン酸約30%、モノエステル70%、ジ・トリエステル30%)をリン酸バッファ溶液に混合したものをビーグル犬(10kg, ♂)に経口投与を行なつた。さらに、同様の試験操作によつて、化合物⑤をリン酸バッファ溶液として、上記シヨ糖脂肪酸エステル以外のもの、

- 1 4 -

およびシヨ糖脂肪酸エステルを添加せず、ビーグル犬に経口投与を行なつた。

尿中排泄率(%)

(i) 化合物 ㉑	40 mg/kg	尿中回収率(%)
シヨ糖脂肪酸エステル (HLB15)	20 mg/kg	3.4 %
(パルミチン酸70%、ステアリン酸30% モノエステル70%、ジ・トリエステル30%)		
(ii) 化合物 ㉒	40 mg/kg	4.1 %
シヨ糖脂肪酸エステル (HLB19)	20 mg/kg	
(ステアリン酸70%、パルミチン酸30% モノエステル95%、ジ・トリエステル5%)		
(iii) 化合物 ㉓	40 mg/kg	2.9 %
シヨ糖脂肪酸エステル (HLB11)	20 mg/kg	
(ステアリン酸70%、パルミチン酸30% モノエステル50%、ジ・トリエステル50%)		
(iv) 化合物 ㉔	40 mg/kg	1.2 %
シヨ糖脂肪酸エステル (HLB5)	20 mg/kg	
(ステアリン酸70%、パルミチン酸30% モノエステル35%、ジ・トリエステル65%)		
(v) 化合物 ㉕	40 mg/kg	1.1 %

- 15 -

尿中排泄率(%)

(i) 化合物 ㉖	20 mg/kg	尿中回収率(%)
シヨ糖脂肪酸エステル (HLB19)	15 mg/kg	4.2 %
(ステアリン酸70%、パルミチン酸30% モノエステル95%、ジ・トリエステル5%)		
(ii) 化合物 ㉗	20 mg/kg	3.2 %
シヨ糖脂肪酸エステル (HLB11)	15 mg/kg	
(ステアリン酸70%、パルミチン酸30% モノエステル50%、ジ・トリエステル50%)		
(iii) 化合物 ㉘	20 mg/kg	1.9 %
シヨ糖脂肪酸エステル (HLB9)	15 mg/kg	
(ステアリン酸70%、パルミチン酸30% モノエステル45%、ジ・トリエステル55%)		
(iv) 化合物 ㉙	20 mg/kg	1.6 %

実施例 4

セフアトリアキソンの20 mg/kg、シヨ糖脂肪酸エステル (HLB16) (結合脂肪酸はステアリン酸約95%、パルミチン酸約5%であり、エステル組成はモノエステル67%、ジ・トリエステル33%の組成比を有するもの) 5 mg/kgに相当す

実施例 3

7β-[(2)-(2-(2-アミノ-4-チアゾリル)-2-(メトキシイミノ)アセトアミド)-3-[(2-アミノ-2-カルボキシ)エチルイミダゾール-2-イル-チオメチル]-3-セフエム-4-カルボン酸(以下、化合物㉚という) 20 mg/kg、シヨ糖脂肪酸エステル (HLB19) 15 mg/kgに相当する量(パルミチン酸約30%、ステアリン酸約70%、モノエステル95%、ジ・トリエステル5%)をカルボキシメチルセルロースの5%水溶液に混合したものを、ビーグル犬(約10 kg, ♂)に経口投与を行なつた。対照として、化合物㉚をカルボキシメチルセルロースの5%水溶液に懸濁して、シヨ糖脂肪酸エステルを添加せず、ビーグル犬(10 kg, ♂)に経口投与を行なつた。

さらに、尚様の実験操作により、上記シヨ糖脂肪酸エステル以外のもの、およびシヨ糖脂肪酸エステルを添加しない系でビーグル犬に経口投与を行なつた。

- 16 -

る量をリン酸バッファー (pH 7) 水に懸濁もしくは溶解したものを、ウイスター系ラット (7週令, ♂) に経口投与を行なつた。対照として、セフアトリアキソンの同量をリン酸バッファー水溶液として、シヨ糖脂肪酸エステルを添加せずラットに経口投与した。

セフアトリアキソンの尿中排泄率(%)

(i) セフアトリアキソン	20 mg/kg	1.6 %
シヨ糖脂肪酸エステル	5 mg/kg	
(ii) セフアトリアキソン	20 mg/kg	0.6 %

実施例 5

セフオタキシムナトリウム塩 20 mg/kg、シヨ糖脂肪酸エステル (HLB11) (結合脂肪酸はステアリン酸約70%、パルミチン酸約30%であり、エステル組成はモノエステル約70%、ジ・トリエステル約30%の組成比を有するもの) 10 mg/kgに相当する量を水に混合したものをカニクイザル (4 kg, ♂) に経口投与を行なつた。対照として、セフオタキシムナトリウムの同量を水溶

- 17 -

- 18 -

液として、シヨ糖脂肪酸エステルを添加せずにカニクイザルに経口投与した。

さらに、同様の実験操作により、上記シヨ糖脂肪酸エステル以外のもの、およびシヨ糖脂肪酸エステルを添加しないものについてカニクイザルに経口投与を行なった。

尿中排泄率 (%)		尿中回収率(%)
(I) セフオタキシムナトリウム塩	20 mg/kg	8 %
シヨ糖脂肪酸エステル (HLB 11)		
(ステアリン酸 50 %、パルミチン酸 50 %		
モノエステル 70 %、ジ・トリエステル 30 %)		
(II) セフオタキシムナトリウム塩	20 mg/kg	13 %
シヨ糖脂肪酸エステル (HLB 15)		
(ステアリン酸 30 %、パルミチン酸 70 %		
モノエステル 70 %、ジ・トリエステル 30 %)		
(III) セフオタキシムナトリウム塩	20 mg/kg	0.6 %
シヨ糖脂肪酸エステル (HLB 2~3)		
(ステアリン酸 70 %、パルミチン酸 30 %		
モノエステル 25 %、ジ・トリエステル 75 %)		
(IV) セフオタキシムナトリウム塩	20 mg/kg	0.3 %

- 19 -

(ii) セフチゾキシムナトリウム	40 mg/kg	0.7 %
シヨ糖脂肪酸エステル (HLB 5)		
(ステアリン酸70%、パルミチン酸30% モノエステル35%、ジ・トリエステル65%)		
(iii) セフチゾキシムナトリウム	40 mg/kg	0.3 %

実施例 7

セフアマンドール 40 mg/kg、シヨ糖脂肪酸エステル (HLB 15) (結合脂肪酸はオレイン酸約70%、モノエステル約70%、ジ・トリエステル約30%の組成比を有するもの) 100 mg/kg に相当する量をリン酸バッファー溶液 (pH 7) に溶解もしくは懸濁したものを、ウイスター系ラット (7週令, ♂) に経口投与した。対照として、セフアマンドールの同量をシヨ糖脂肪酸エステルを添加せずにラットに経口投与した。

セフアマンドールの尿中排泄率 (%)		
セフアマンドール	40 mg/kg	20 %
シヨ糖脂肪酸エステル	100 mg/kg	
セフアマンドール	40 mg/kg	3 %

- 21 -

実施例 6

セフチゾキシムナトリウム塩 40 mg/kg、シヨ糖脂肪酸エステル (HLB 11) (結合脂肪酸はステアリン酸約70%、パルミチン酸約30%であり、エステル組成はモノエステル50%、ジ・トリエステル50%の組成比を有するもの) 20 mg/kg に相当する量を水に混合したものをウイスター系ラット (7週令, ♂) に経口投与を行なった。対照として、セフチゾキシムナトリウム塩の同量を水溶液として、シヨ糖脂肪酸エステルを添加せずにラットに経口投与した。

さらに、同様の実験操作によつて、上記シヨ糖脂肪酸エステル以外のもの、およびシヨ糖脂肪酸エステルを添加しないでラットに経口投与を行なった。

尿中排泄率 (%)		尿中回収率(%)
(I) セフチゾキシムナトリウム	4 0 mg/kg	1 0 %
シヨ糖脂肪酸エステル (HLB 1 1)		
(ステアリン酸 7 0 %、パルミチン酸 3 0 %		
モノエステル 5 0 %、ジ・トリエステル 5 0 %)		
2 0 mg/kg		

- 20 -

実施例 8

7-[D-(-)マンデルアミド]-3-[[(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)チオ]メチル]-3-セフエム-4-カルボン酸 (以下、化合物①という) を 40 mg/kg、シヨ糖脂肪酸エステル (HLB 19) (結合脂肪酸はステアリン酸30%、パルミチン酸70%、エステル組成はモノエステル95%、ジ・トリエステル5%) 10 mg/kg に相当する量をカルボキシメチルセルロースの5%水溶液に懸濁したものを、ウイスター系ラット (7週令, ♂) に経口投与した。

対照として、シヨ糖脂肪酸エステルを添加しない上記セフアロスポリン (化合物①) の同量をラットに経口投与した。

尿中排泄率 (%)		
化合物①	40 mg/kg	19 %
シヨ糖脂肪酸エステル	10 mg/kg	
化合物①	40 mg/kg	3 %

また、まったく同様に 7-[D-(-)マンデルアミド]-3-[[(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール

- 22 -

ル-2-イル)チオ]メチル}-3-セフェム-4-カルボン酸(化合物⑩)の4位カルボンのビバロイルオキシメチルエステル体を化合物⑩換算で40mg/kgに相当する量と、シヨ糖脂肪酸エステル10mg/kgに相当する量を含むカルボキシメチルセルロースの5%水溶液、シヨ糖脂肪酸エステルを含むカルボキシメチルセルロースの5%水溶液を経口投与した。

尿中排泄率 (%)

化合物⑩のビバロイルオキシメチルエステル40mg/kg) 33%
シヨ糖脂肪酸エステル 10mg/kg)

化合物⑩のビバロイルオキシメチルエステル40mg/kg 10%

実施例9

7β-[(Z)-2-(2-アミノ-4-チアゾリル)-2-(メトキシイミノ)アセトアミド]-3-[5-(2-アミノ-2-カルボキシ)エチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル-チオメチル]-3-セフェム-4-カルボン酸(化合物⑩)を重量比で2、シヨ糖脂肪酸エステル(HLB19)(結合脂肪酸はステアリン酸70%、パルミチン酸30%、エ

- 2 3 -

ステル組成はモノエステル95%、ジ・トリエステル5%)を0.4、さらに乳糖、コーンスターチデンプン等を各々0.2, 0.2, 0.1入れ、HP-558(信越化学)を結合剤として、湿式造粒により顆粒を製造する。ここで得られた顆粒を、カニクイザル(3kg, ♂)に10mg/kgになるように経口投与を行なった。

次に、まったく同様の方法により、アモキシシリン、セファゾリン、セフトゾキシム、セフメノキシム、セファマンドール、セファトリアキソンについても行なった。

各々対照として、シヨ糖脂肪酸エステルを含むしない顆粒についてもカニクイザルに経口投与を行なった。

- 2 4 -

各々の薬剤の尿中回収率 (%)

	シヨ糖脂肪酸 エステル添加	シヨ糖脂肪酸 エステル無添加
アモキシシリン (比較例)	34%	47%
セファゾリン	8%	5%
セフトゾキシム	15%	0.8%
セフメノキシム	13%	0.3%
セファマンドール	11%	3%
セファトリアキソン	26%	0.8%
化合物 ⑩	42%	16%

実施例10

セファゾリンナトリウム塩40mg/kg、シヨ糖脂肪酸エステル(HLB15)(結合脂肪酸はステアリン酸約30%、パルミチン酸約70%であり、エステル組成はモノエステル約70%、ジ・トリエステル30%の組成比を有するもの)15mg/kgに相当する量を水に混合したものを、ウイスター系ラット(7週令, ♂)に経口投与を行なった。対照として、セファゾリンナトリウム塩の同量をシヨ糖脂肪酸エステルを添加せずにラットに経口

投与した。

セファゾリンの尿中排泄率(%)

セファゾリンナトリウム	40mg/kg)	9%
シヨ糖脂肪酸エステル	15mg/kg)	
セファゾリンナトリウム	40mg/kg	6%

実施例11

セフォキシチン40mg/kg、シヨ糖脂肪酸エステル(HLB11)20mg/kg(結合脂肪酸はステアリン酸約70%、パルミチン酸約30%で、モノエステル約50%、ジ・トリエステル約50%の組成比を有するもの)に相当する量をリン酸バッファー溶液(pH7)に溶解もしくは懸濁したものを、ウイスター系ラット(7週令, ♂)に経口投与した。対照として、セフォキシチンの同量をシヨ糖脂肪酸エステルを添加せずにラットに経口投与した。

尿中排泄率は、実施例1と同様の方法により測定を行なった。

- 2 5 -

- 2 6 -

セフォキシチンの尿中排泄率 (%)

セフォキシチン	40 mg/kg)	10 %
シヨ糖脂肪酸エステル	20 mg/kg		
セフォキシチン	40 mg/kg		1 %

実施例 12

セフォチアムナトリウム塩 40 mg/kg、シヨ糖脂肪酸エステル (HLB 15) (結合脂肪酸はラウリン酸約 50 %、モノエステル 70 %、ジ・トリエステル 30 % 組成比のもの) 20 mg/kg に相当する量をカプセルに充填し、ビーグル犬 (約 10 kg) に経口投与を行なった。対照として、セフォチアムナトリウム塩の同量をシヨ糖脂肪酸エステルを添加せずカプセルに充填し、ウイスター系ラットに経口投与した。

尿中回収率の測定方法は、実施例 1 と同様の方法によつて行なった。

セフォチアムの尿中排泄率 (%)

セフォチアムナトリウム	40 mg/kg)	11 %
シヨ糖脂肪酸エステル	20 mg/kg		
セフォチアムナトリウム	40 mg/kg		0.6 %

- 27 -

セフメノキシムの尿中排泄率 (%)

セフメノキシムの 4 位カルボキシル基のアセトキシメチルエステル化合物	30 mg/kg)	26 %
シヨ糖脂肪酸エステル	50 mg/kg		
セフメノキシムの 4 位カルボキシル基のアセトキシメチルエステル化合物	30 mg/kg		9 %

比較例

アモキシシリン 20 mg/kg、シヨ糖脂肪酸エステル 5 mg/kg に相当する量をリン酸バッファー (pH 7) 溶液に溶解もしくは懸濁したものを、ウイスター系ラットに経口投与した。シヨ糖脂肪酸エステルは、HLB が各々 19, 15, 11, 7, 5, 2 のものについて行なった。

シヨ糖脂肪酸エステルの HLB	尿中排泄率 (%)
19	30 %
15	29 %
11	36 %
7	38 %
5	42 %
2	48 %
無添加	42 %

- 29 -

さらに、上記シヨ糖脂肪酸エステル以外のものについて同様に行なつた。

尿中排泄率 (%)

セフォチアムナトリウム	40 mg/kg)	15 %
シヨ糖脂肪酸エステル (HLB 19)	20 mg/kg		
(ステアリン酸 70 %、パルミチン酸 30 % モノエステル 95 %、ジ・トリエステル 5 %)			

実施例 13

セフメノキシムの 4 位カルボキシル基をアセトキシメチルエステル化した化合物 30 mg/kg、シヨ糖脂肪酸エステル (HLB 15) (結合脂肪酸はステアリン酸約 30 %、パルミチン酸約 70 %、モノエステル 70 %、ジ・トリエステル 30 %) 50 mg/kg に相当する量をカルボキシメチルセルロースの 5 % 水溶液に懸濁し、ビーグル犬 (約 10 kg, 8) に経口投与を行なった。対照として、セフメノキシムの 4 位カルボキシル基をアセトキシメチルエステル化した化合物の同量を、シヨ糖脂肪酸エステルを添加せずにカルボキシメチルセルロースの水溶液として投与した。

- 28 -

以上の実験例にみられるように、各 HLB 2 ~ 19 では HLB 15, 19 で、吸収率が低下し、無添加より悪い結果を与えている。

(備考) シヨ糖脂肪酸エステルの各 HLB での組成比

HLB 19:	ステアリン酸 70 %、パルミチン酸 30 % モノエステル 95 %、ジ・トリエステル 5 %
HLB 15:	ステアリン酸 30 %、パルミチン酸 70 % モノエステル 70 %、ジ・トリエステル 30 %
HLB 11:	ステアリン酸 70 %、パルミチン酸 30 % モノエステル 50 %、ジ・トリエステル 50 %
HLB 7:	ステアリン酸 70 %、パルミチン酸 30 % モノエステル 40 %、ジ・トリエステル 60 %
HLB 5:	ステアリン酸 70 %、パルミチン酸 30 % モノエステル 35 %、ジ・トリエステル 65 %
HLB 2:	ステアリン酸 70 %、パルミチン酸 30 % モノエステル 25 %、ジ・トリエステル 75 %

代理人 清水



- 30 -